



特 許 願 (1)

(特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

昭和49年11月27日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の概略

3. 発明者

埼玉県上尾市大字小敷谷77番地の1

池崎 完克 (ほか4名)

4. 特許出願人

郵便番号 541

大阪府大阪市東区道修町3丁目2番地

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平林 忠雄

5. 代理人

郵便番号 532

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号

田辺製薬株式会社内

(6461) 弁理士 中嶋 正二



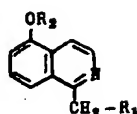
明 細 書

発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

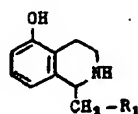
特許請求の範囲

(1) 一般式



(但し、 R_1 はトリメトキシフェニル基を表わし、 R_2 は水素原子、ベンジル基又は脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わす)

で示されるイソキノリン誘導体を接触還元するか、又は接触還元して対応するテトラヒドロ体とした後、これをケン化することを特徴とする一般式



(但し、 R_1 は前記と同一意味を有する)

⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 51-70772

⑬公開日 昭51.(1976) 6.18

⑭特願昭 4P-137166

⑯出願日 昭49.(1974) 11.27

審査請求 有 (全6頁)

庁内整理番号

6544 44

5647 44

5647 44

⑮日本分類

16 E433

30 G133.32

30 H321

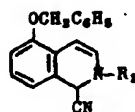
⑯ Int. Cl²

C07D217/204

A61K 31/47

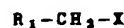
で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

(2) 5-ベンジルオキシイソキノリンをアシル化剤およびニトリル化剤と反応させて一般式



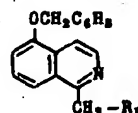
(但し、 R_3 は脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わす)

で示される1,2-ジヒドロイソキノリン誘導体となし、これをアルカリ金属塩となしたのち一般式



(但し、 R_1 はトリメトキシフェニル基を表わし、 X はハロゲン原子を表わす)

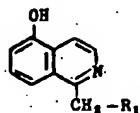
で示される化合物と反応させ、次いで生成物を加水分解して一般式



BEST AVAILABLE COPY

(但し、 R_1 はトリメトキシフェニル基を表わす)

で示されるイソキノリン誘導体を得、続いてこれを接触還元して一般式



(但し、 R_1 は前記と同一意味を有する)

で示される5-ヒドロキシイソキノリン誘導体となし、これに脂肪族もしくは芳香族アシル化剤を反応させて一般式



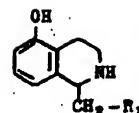
(但し、 R_4 は脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わし、 R_1 は前記と同一意味を有する)

で示されるイソキノリン誘導体を得、これを接触還元して対応するテトラヒドロ体とし、次いでこれをケン化することを特徴とする一般式

しかしながら、このような1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン骨格の6位にヒドロキシ基を有する化合物の製造は比較的容易であるが、5位にのみヒドロキシ基を有する化合物は、イソキノリン誘導体合成の常法によっては製造困難であり、そのため5位にのみヒドロキシ基を有する有用なイソキノリン化合物は殆ど知られていない。

本発明等々は5位にのみヒドロキシ基を有する化合物の製造について種々検討し、そのうち特に1位にトリメトキシベンジル基を有する1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体〔I〕が、前記公知化合物に比し著しく強い血流増加作用を有することを見出した。例えば、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(塩酸塩)は対応する6-ヒドロキシ化合物に比し、犬の総頸動脈血流増加作用が約2.5倍強力である。

本発明によれば、当該目的化合物〔I〕は下記反

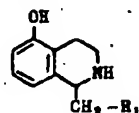


(但し、 R_1 は前記と同一意味を有する)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



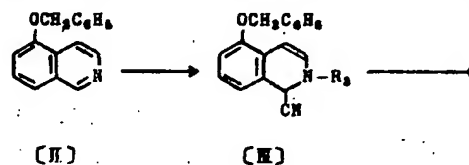
〔I〕

(但し、 R_1 はトリメトキシフェニル基を表わす)

で示される新規テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法に関する。

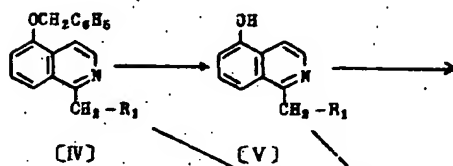
すでに西独特許公開公報第2162568号、特公昭48-7114号等により、6-ヒドロキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等が血管拡張作用を有する有用な医薬化合物であることが知られて

応式で示される方法により製することができる。



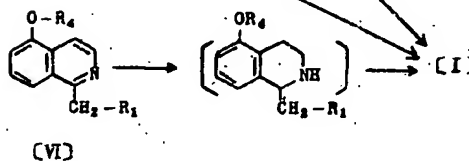
〔II〕

〔III〕



〔IV〕

〔V〕



〔VI〕

(但し、 R_2 及び R_4 は同一又は異なる脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わし、 R_1 は前記と同一意味を有する)

即ち、5-ベンジルオキシイソキノリン〔II〕を適当な脂肪族もしくは芳香族アシル化剤及びニトリル化剤と反応させて、2-アシル-5-ベ

ンジルオキシ-1-シアノ-1,2-ジヒドロキ
 イソキノリン〔Ⅲ〕となす。次いで、化合物〔Ⅲ〕
 を常法によりアルカリ金属塩にかえたのち、トリ
 メトキシベンジルハライドと縮合反応させて
 対応する2-アシル-5-ベンジルオキシ-1-
 シアノ-1-トリメトキシベンジル-1,2-
 ジヒドロイソキノリンとし、これを加水分解し
 て5-ベンジルオキシ-1-トリメトキシベン
 ジルイソキノリン〔Ⅳ〕を得る。さらに、この化
 合物〔Ⅳ〕を接触還元により脱ベンジル化して5-
 ヒドロキシ-1-トリメトキシベンジルイソ
 キノリン〔Ⅴ〕としたのち、適当な脂肪族もしくは
 芳香族アシル化剤と反応させて5-アシルオ
 キシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン
 〔Ⅵ〕とする。続いて、化合物〔Ⅵ〕のイソキノリ
 ン骨格を常法により接触還元して、5-アシル
 オキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-
 テトラヒドロイソキノリンとし、これを加水
 分解して5-ヒドロキシ-1-トリメトキシベン
 ジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

トリメトキシベンジルハライドとの反応は、ま
 ず無水溶媒中で化合物〔Ⅲ〕を下記塩基性試剤で
 アルカリ金属塩となし、これにトリメトキシベン
 ジルハライドを作用させることにより実施で
 きる。反応は0℃以下、好ましくは-10℃以
 下で実施するのがよい。トリメトキシベンジル
 ハライドとしては例えば3,4,5-, 2,3,4-,
 2,3,5-, 2,4,6-, 2,3,6-, 2,4,5-トリ
 メトキシベンジルハライド等があげられる。塩
 基性試剤としては例えばアルカリ金属(ナトリ
 ウム、カリウム、リチウム等)、水系化アルカ
 リ金属(水系化ナトリウム、水系化カリウム、
 水系化リチウム等)、アルカリ金属アミド(ナ
 トリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジ
 イソプロピルアミド等)等を使用できる。

ここに得られる粗油状物、2-アシル-5-
 ベンジルオキシ-1-シアノ-1-トリメトキシ
 ベンジル-1,2-ジヒドロイソキノリンの加
 水分解は、適当な溶媒中アルカリ例えばカ性ア
 ルカリ、炭酸アルカリ等の水溶液と共に室温乃

〔Ⅰ〕を製することができる。又、化合物〔Ⅳ〕も
 しくは化合物〔Ⅴ〕の還元反応により目的化合物
 〔Ⅰ〕を直接製することもできるが、該還元反応
 は概して低収率である。

前記本発明の反応をさらに詳しく説明する。

まず、原料化合物〔Ⅱ〕と脂肪族もしくは芳香族
 アシル化剤およびニトリル化剤との反応は、所
 謂ライセルト反応の常法により水性溶媒又は無
 水溶媒中で実施することができる。

前記アシル化剤としては、この種の反応に常用
 される例えばベンゾイルハライドの如き酸ハラ
 イドを使用するのが適当である。ニトリル化剤
 としては例えば、シアン化水素、シアン化カリ
 ウム、シアン化ナトリウム等が通している。

例えばシアン化カリウムを使用する場合は、化
 合物〔Ⅱ〕を塩化メチレンの如き溶媒に溶解後シ
 アン化カリウムの水溶液を加え、寒剤等にて0
 ℃以下に冷却しながらベンゾイルクロリドを反
 応させることにより好適に実施できる。

次いで、上記の如くして得られる化合物〔Ⅲ〕と

至加熱下に実施するのが好ましい。

このようにして得られる化合物〔Ⅳ〕の接触還元
 による脱ベンジル化反応は、この種の反応の常
 法により実施することができる。例えば、化合
 物〔Ⅳ〕の含水エタノール溶液に触媒として10
 %パラジウム・炭素を加え水素気流中常温常圧
 でしんとうして還元するのが好ましい。本反応
 に於て、化合物〔Ⅳ〕は遊離塩基、その酸塩又は
 それらの混合物でも使用でき、触媒としてはこ
 の他、白金系、ニッケル系、コバルト系触媒等
 も適宜選択される。尚、上記還元反応において、
 白金系触媒を用いた場合には化合物〔Ⅴ〕と共に、
 少量ではあるが最終目的化合物〔Ⅰ〕が生成する。
 かくして得られる化合物〔Ⅴ〕と前記アシル化剤
 との反応は、所謂ショッテン・パウマン反応の
 常法により実施することができる。前記アシル
 化剤としては通常用いられる酸ハライド、酸無
 水物等カルボン酸のカルボキシル基における反
 応性誘導体が使用でき、反応は脱酸剤の存在下
 又は非存在下に進行する。例えば化合物〔Ⅴ〕を

ピリジンにとかし、冷時アシル化剤を加えることにより化合物〔VI〕を好収率で得ることができる。

尚、化合物〔V〕を接触還元して化合物〔I〕を得ることもできるが、該還元反応は長時間を要すると共に収率も好ましくない。

このようにして得られる化合物〔VI〕の骨格を還元し、次いでエステル部をケン化することにより目的化合物〔I〕を得ることができる。この反応は例えば、まず化合物〔VI〕を適当な溶媒中白金系触媒を用いて常圧乃至加圧下に、酸の存在又は非存在下に、かつ室温乃至加温下に還元して、5-アシルオキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンとなし、次いでこれを常法に従い適当な溶媒中酸又はアルカリの存在下に室温で放置するもしくは加熱下にケン化して実施するのが好ましい。尚、本発明の原料化合物〔II〕をはじめ基化合物〔III〕～〔VI〕も新規化合物であり、化合物〔II〕は例えば5-アセトキシイソキノリンにエタノ-

ル中炭酸カリの存在下にベンジルクロリドを用させて製することができる。

実験例

体重11kg～15kgの雄性雑犬をペントバルビタール・ナトリウム塩（30mg/kg, i.v.）で麻酔した後、人工呼吸下で右総頸動脈に電磁流量計のフロープローブ（flow-probe）（内径3～4mm）を装置し、右総頸動脈血流量を測定した。実験に供した検体は、生理食塩水に溶解し、0.1～0.2mlを5秒間で総頸動脈内に投与した。結果を次表に示す。

検体	血流量を50ml/分増加させる用破（μg/kg, i.v.）	効 力 比	
A	0.42	2.5	1.2
B	1.1	1.0	4.9
C	5.1	0.21	1.0

検体

〔A〕5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン塩酸塩

〔B〕6-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

〔C〕パバペリン塩酸塩

実施例1

(1) 5-ベンジルオキシイソキノリン2.0gを塩化メチレン15mlにとかし、これに水冷下シアン化カリウム2.21gの水25ml溶液を加え、混合液を0℃で激しくかく拌しつつベンゾイルクロリド3.58gを滴下する（2.5時間を要す）。更に2.5時間かく拌しつつ徐々に室温に戻し、塩化メチレン層を分取し乾燥する。溶媒を留去し、残渣に塩化水素を含有せるエーテルを加え析出せる原料の5-ベンジルオキシイソキノリン塩酸塩（1.2g）を除く。母液よりエーテルを留去し、残渣の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ベンゼン）で精製して、2-ベンゾイル-5-ベンジルオキシ-1-シアノ-1,2-

-ジヒドロイソキノリンの無色油を1.33g得る。

収率43%。

Mass: m/e 366 (M⁺)

(2) 窒素気流中、本品1.33gのジメチルホルムアミド20ml溶液を、水素化ナトリウム（65%オイルディスパージョンの800mgをn-ヘキサンで洗浄）のジメチルホルムアミド15mlけん濁液に-10℃で滴下する（40分を要す）。これに、3,4,5-トリメトキシベンジルクロリド8.65mgのジメチルホルムアミド20ml溶液を滴下し、2時間後徐々に室温にもどす。反応混合物を水水にあげ、酢酸エチルで抽出し、抽出層より酢酸エチルを留去する。残渣の油をジオキサン100mlにとかし、10%カ性ソーダ水溶液10mlを加え、室温で12時間かく拌する。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣の油を常法により塩酸塩となす。粗結晶の5-ベ

ンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩をエタノール・エーテル混液より再結晶して、mp. 117~120℃の無色針状晶1.18gを得る。収率74%。

(3) 本品1.15g, 10%パラジウム・炭素0.3g, 水3ml及びエタノール70mlの混液を水系気流中でしんとうして接触還元を行う。水系70mlを吸収する。触媒をロ去し、エタノールを留去し、残査の油をエタノール・エーテル混液で結晶化して、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩の無色針状晶0.8gを得る。mp. 195~197.5℃, 収率87%。

(4) 本品0.8gをピリジン30mlにとかし、これに冷時無水酢酸1.03gを加え、次いで室温で12時間放置する。反応混合物にベンゼン及び水を加えしんとう後、ベンゼン層を分取する。このベンゼン層を10%塩酸で抽出し、塩酸抽出層を重そうでアルカリ性とし

た後、ベンゼンで抽出する。このベンゼン抽出層を水洗、乾燥後、ベンゼンを留去し、残査の油状物を常法により塩酸塩となし、エタノール・エーテル混液より再結晶すれば、5-アセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩の無色針状晶0.74gを得る。mp. 160~162℃, 収率83.4%。

(5) 本品0.7gをエタノール60ml及び水5mlの混液にとかし、酸化白金0.25gを加え水系気流中でしんとうして接触還元を行う。水系45mlを吸収する。還元終了後、触媒をロ去し、ロ液に塩化水系を7%含有するエタノール50mlを加え、5分間加温する。反応混合物より溶媒を留去し、得られる残査をエタノール・エーテル混液で結晶化させれば、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の無色針状晶0.3gを得る。mp. 133~135℃, 収率50%。

/字削除

IR : ν_{max} (nujol (CH-1)) : 3525, 3200

NMR : D_2O (r) : 2.6~3.35 (3H, s, 芳香族水系), 3.33 (2H, s, 1位ベンジル基の芳香族水系), 6.12 (6H, s, $-OCH_3 \times 2$), 6.15 (3H, s, $-OCH_3$), 6.2~7.2 (7H, m, 脂肪族水系)

実施例 2

実施例1の(2)で得た5-ベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩1.1g, 水3ml, エタノール70ml及び酸化白金0.50gの混合物を水系気流中でしんとうし、水系100mlを吸収させる。触媒をロ去し、減圧下に溶媒を留去して乾固すると、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩及び5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の混合物が得られる。これを含水エタノールより再結晶を繰返すと、該テトラヒドロイソキノリン塩酸塩0.10g

を得る。

本品は実施例1で得た製品と物理化学的性状が一致した。

代理人 弁理士 中 嶋 正



自発手続補正書

昭和50年5月19日



特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和49年特許願第137/66号

2. 発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地 (〒541)

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平林忠雄



4. 代理人

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号 (〒532)

田辺製薬株式会社内

(6461) 弁理士 中嶋正



5. 補正により増加する発明の数

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

別紙の通り

6. 添付書類の目録

- (1) 願書 副本 1 通
(2) 明細書 1 通
(3) 委任状 1 通

7. 前記以外の発明者

埼玉県大宮市北袋2-385 田辺製薬大宮支店

久保 芳雄

埼玉県大宮市大字大谷東804の52 井井方

野 島 健 一

埼玉県浦和市長津1343-1-603

佐 賀 三 郎

埼玉県久喜市古久保899-9

佐 賀 三 郎

補 正 の 内 容

1. 明細書第5頁6行目の

「ヒドロキシル基」

を

「ヒドロキシ基」

に訂正する。

代理人 弁理士 中嶋正

